

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actonel Combi D 35 mg + 1000 mg / 880 IE filmomhulde tabletten + bruisgranulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg natriumrisedronaat overeenkomend met 32,5 mg risedroninezuur.

Elk sachet met bruisgranulaat bevat 1000 mg calcium als 2500 mg calciumcarbonaat en 22 µg (880 IE) colecalciferol (vitamine D₃).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 126,0 mg lactose monohydraat overeenkomend met 119,7 mg lactose. Elk sachet bruisgranulaat bevat 163 mg kalium, 1,7 mg sucrose, en 1,1 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ovale, licht oranje filmomhulde tablet met de inscriptie “RSN” aan de ene zijde en “35 mg” aan de andere zijde.

Bruisgranulaat

Wit bruisgranulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose om het risico van wervelfracturen te verminderen. Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose om het risico van heupfracturen te verminderen (zie rubriek 5.1).

Actonel Combi D is uitsluitend bedoeld voor het gebruik door patiënten bij wie deze hoeveelheid calcium en vitamine D₃ voldoende aanvulling biedt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Actonel Combi D bestaat uit een combinatiegeneesmiddel met Actonel 35 mg filmomhulde tabletten of tabletten en calcium/vitamine D₃ sachets in een doos.

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen is één tablet Actonel 35 mg op de eerste dag, gevolgd door één sachet calcium/vitamine D₃ dagelijks vanaf de volgende dag, gedurende 6 dagen. Deze 7 daagse volgorde wordt dan iedere week herhaald beginnend met een Actonel 35 mg tablet.

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat bij ouderen (> 60 jaar) de biologische beschikbaarheid, de verdeling en eliminatie, vergelijkbaar is met deze van jongere patiënten.

Dit is tevens aangetoond bij bejaarden van 75 jaar en ouder en ouder dan de postmenopauzale populatie.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Natriumrisedronaat en calcium/vitamine D₃ is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische populatie

Natriumrisedronaat wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie ook rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Actonel 35 mg (licht oranje tablet):

De Actonel 35 mg tablet dient iedere week op dezelfde dag oraal te worden ingenomen. De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten de Actonel 35 mg tablet:

- Voor het ontbijt: ten minste 30 minuten vóór andere geneesmiddelen, vóór het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon water) in te nemen.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet worden opgezogen of gekauwd. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen moet de Actonel 35 mg tablet zittend of staand ingenomen worden met een glas gewoon water (≥ 120 ml). Nadat de tablet is ingenomen, mag de patiënt de eerstvolgende 30 minuten niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

Calcium/vitamine D₃ (sachet)

Startend de dag nadat de Actonel 35 mg tablet is ingenomen, moet dagelijks één calcium/vitamine D₃ sachet worden ingenomen gedurende de volgende 6 dagen. De inhoud van een sachet moet in een glas gewoon water worden geleegd, doorgeroerd en onmiddellijk opgedronken worden, zodra het bruisen is afgenomen.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat, als zij op een dag ontdekken de dosis Actonel 35 mg (licht oranje tablet) te zijn vergeten, zij de volgende dag de gemiste Actonel 35 mg tablet 's morgens moeten innemen volgens de inname-instructie. In dit specifieke geval moeten patiënten hun calcium/vitamine D₃ sachet de volgende dag innemen. Patiënten moeten de instructie krijgen dat zij nooit de tablet en sachet op dezelfde dag mogen innemen.

Indien inname van calcium/vitamine D₃ sachet werd vergeten, moet de patiënt de instructie krijgen om wederom één sachet calcium/vitamine D₃ dagelijks in te nemen, vanaf de dag dat zij zich dit herinnert. Alle resterende calcium/vitamine D₃ sachets die overblijven op het einde van de wekelijkse cyclus moeten worden weggegooid..

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van risedronaat voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen die in rubriek 6.1 vermeld zijn.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Hypercalciëmie

Hypercalciurie

Ziektes en/of aandoeningen (zoals langdurige immobilisatie) geassocieerd met hypercalciëmie en/of hypercalciurie

Nefrolithiase

Zwangerschap en borstvoeding.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 30 ml/min)

Hypervitaminose D

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Natriumrisedronaat

Voedsel, drank (met uitzondering van gewoon water) en geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) kunnen de absorptie van natriumrisedronaat verstoren en mogen niet gelijktijdig worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Daarom dient natriumrisedronaat (licht oranje tablet) ingenomen te worden ten minste 30 minuten vóór andere geneesmiddelen en het eerste eten of drinken (met uitzondering van gewoon water) van de dag (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van bisfosfonaten bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose hangt samen met de aanwezigheid van een lage botmineraaldichtheid (BMD) [T-score ter hoogte van heup of wervelkolom \leq - 2.5 standaarddeviaties (SD)] en/of bestaande fracturen.

Hoge leeftijd dan wel klinische risicofactoren voor het krijgen van fracturen alleen zijn niet voldoende redenen om een osteoporosebehandeling met een bisfosfonaat te starten.

Er bestaat slechts beperkt bewijs voor de werkzaamheid van bisfosfonaten, waaronder natriumrisedronaat, bij zeer oude vrouwen (> 80 jaar), (zie rubriek 5.1).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis, ulceratie van de oesophagus en gastroduodenum. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden:

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesophagusaandoeningen, die de slokdarmtransit of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om minstens 30 minuten na de inname van de tablet rechtop te kunnen blijven zitten of staan.
- Als natriumrisedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesophagus of het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal (inclusief oesophagus van Barrett).

Artsen moeten bij patiënten het belang van de doseringsinstructies uitleggen en benadrukken alert te zijn op aanwijzingen en symptomen van mogelijke oesofagiale reactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om tijdig medische hulp te zoeken indien zij klachten van oesofagiale irritatie zoals dysfagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuwe/verergerde zuurbranden ontwikkelen.

Hypocalciëmie moet worden behandeld voordat therapie met Actonel Combi D wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld dysfunctie van de bijnier, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, op het moment dat de therapie met Actonel Combi D wordt gestart.

Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook

chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten voor wie tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelende arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Atypische femur fractures

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, voornamelijk bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt. Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup, of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie of met een voorgeschiedenis van absorptieve of renale hypercalciurie, nephrocalcinosis, niersteenvorming of hypofosfatemie, moeten de nierfunctie en calcium- en fosfaatgehalte in serum en urine regelmatig worden gemeten.

Actonel tabletten bevatten lactose en natrium.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

Vitamine D₃ dient met zorg te worden toegepast bij patiënten met verminderde nierfunctie en de effecten op de calcium- en fosfaatspiegels dienen te worden gecontroleerd. Er moet rekening gehouden worden met het risico op calcificatie van weke delen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm van colecalciferol niet normaal gemetaboliseerd en dient een andere vorm van vitamine D te worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Bij langdurige behandeling wordt geadviseerd de calciumspiegel in serum en urine te volgen. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden door bepalingen van serum creatinine spiegel. Dit is met name belangrijk bij oudere patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met hart glycosides of diuretica (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met verhoogde kans op niersteenvorming. De behandeling moet verminderd of uitgesteld worden als de calciumspiegel in de urine hoger is dan 7,5 mmol/24 uur (300 mg/24 uur). In geval van hypercalciëmie of tekenen van nierinsufficiëntie moet het gebruik van de calcium/vitamine D₃ sachets worden gestopt.

Bij voorschrijven van andere vitamine D-bevattende preparaten dient men rekening te houden met de dosis vitamine D₃ in dit sachet. Additionele toevoeging van calcium of vitamine D dient onder strikt medisch toezicht te geschieden. In dergelijke gevallen is het noodzakelijk om regelmatig de serumcalciumspiegel en de urine-uitscheiding van calcium te controleren.

Calcium/vitamine D₃ sachets dienen met zorg te worden toegediend bij patiënten met sarcoïdose vanwege het verhoogde risico op verhoogde omzetting van vitamine D in zijn actieve metaboliet. Bij deze patiënten moeten de serumcalciumspiegel en de urine-uitscheiding van calcium gecontroleerd te worden.

Calcium/vitamine D₃ sachets dienen met zorg te worden toegediend bij niet mobiele patiënten met osteoporose vanwege het verhoogde risico op hypercalciëmie. De calcium/vitamine D₃ behandeling zou gestaakt kunnen worden bij langdurige immobilisatie en dient uitsluitend hervat te worden zodra de patiënt weer mobiel is.

Calcium/vitamine D₃ sachets bevatten sorbitol, sucrose, kalium en natrium.

Dit geneesmiddel bevat 1,1 mg sorbitol in elke sachet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Het kan schadelijk zijn voor de tanden.

Dit geneesmiddel bevat 4,2 mmol kalium (163 mg) in elke sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kalium dieet.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in elke sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natriumrisedronaat

Formele interactiestudies met natriumrisedronaat zijn niet uitgevoerd. Tijdens de klinische studies werden echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen gevonden.

Gelijktijdig inname van geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) verstoren de absorptie van natriumrisedronaat (zie rubriek 4.4).

Natriumrisedronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, geeft geen cytochroom P450 inductie en heeft een geringe eiwitbinding.

Tijdens de fase III osteoporose studies van natriumrisedronaat met een dagelijkse dosering, vermeldde 33 % van de patiënten ook acetylsalicylzuur te gebruiken en 45 % een niet-steroid anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID's). Tijdens de fase III studie met de wekelijkse dosering, werd gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's door 57% respectievelijk 40% van de patiënten gemeld.

Bij regelmatige gebruikers van acetylsalicylzuur of NSAID's (□ 3 dagen per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal bij patiënten behandeld met natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten.

Natriumrisedronaat kan tegelijk met oestrogensuppletie worden gebruikt, indien dit gewenst wordt geacht.

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

Thiazide diuretica verminderen de urinaire excretie van calcium. In verband met een verhoogd risico op hypercalciëmie, moet de serum calcium spiegel regelmatig worden bepaald gedurende gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica.

Systemische corticosteroïden verminderen de calcium absorptie. Bij gelijktijdig gebruik kan het nodig zijn de dosis calciumcarbonaat te verhogen.

Calciumcarbonaat kan de absorptie van gelijktijdig ingenomen tetracycline preparaten beïnvloeden. Daarom moeten tetracycline preparaten ten minste 2 uur vóór of 4 tot 6 uur na orale inname van calciumcarbonaat/vitamine D₃ ingenomen worden.

Hypercalciëmie kan de toxiciteit van digitalis en andere hartglycosiden verhogen gedurende de behandeling met calcium gecombineerd met vitamine D₃ (risico op ritmestoornissen). Bij deze patiënten moet regelmatige controle van het electrocardiogram (ECG) en de serumcalciumspiegel plaatsvinden.

Gelijktijdige inname van natriumfluoride kan de gastro-intestinale absorptie verminderen. Daarom dienen deze preparaten ten minste 3 uur voor calciumcarbonaat/vitamine D₃ ingenomen te worden.

Oxaalzuur (voorkomend in spinazie en rabarber) en fytinezuur (voorkomend in volkoren granen) kunnen de calcium absorptie hinderen door de vorming van een onoplosbare verbinding met calcium ionen. De patiënt mag geen calcium producten innemen binnen 2 uur voor of na het nuttigen van voedsel met een hoog oxaalzuurgehalte of fytinezuurgehalte.

Gelijktijdige behandeling met ion uitwisselende harsen zoals cholestyramine of laxemiddelen zoals paraffineolie kunnen de gastro-intestinale absorptie van vitamine D₃ verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Natriumrisedronaat

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumrisedronaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reprotoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de mens is niet bekend. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat overgaat in moedermelk. Natriumrisedronaat mag niet tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding worden gebruikt.

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

Tijdens de zwangerschap dient de dagelijkse hoeveelheid van 1500 mg calcium en 600 IE colecalciferol (15 µg vitamine D₃) niet te worden overschreden. Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine D bij therapeutische doseringen teratogeen is bij mensen. Onderzoek bij dieren heeft reprotoxiciteit aangetoond bij hoge doseringen van vitamine D. Overdosering van calcium en vitamine D moet worden voorkomen bij zwangere vrouwen omdat permanente hypercalciëmie is gerelateerd aan bijwerkingen op de ontwikkeling van de foetus. Calcium en vitamine D₃ gaan over in de moedermelk. Actonel Combi D bruisgranulaat mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Actonel Combi D heeft geen of een verwaarloosbare invloed over de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Natriumrisedronaat

In fase III studies werd het gebruik van risedronaat bij meer dan 15.000 patiënten bestudeerd. In de klinische proeven was de meerderheid van de bijwerkingen licht tot matig van ernst en meestal was stoppen van de behandeling niet nodig.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de fase III klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, behandeld tot 36 maanden met risedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan risedronaat zijn hieronder weergegeven gebruik makend van de volgende regel (voorvallen versus placebo worden weergegeven tussen haakjes): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$); soms ($\geq 1/1000 - < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn (1,8% vs. 1,4 %)

Oogaandoeningen

Soms: iritis*

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: obstipatie (5,0% vs. 4,8%), dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), buikpijn (3,5% vs. 3,3%), diarree (3,0% vs. 2,7%)

Soms: gastritis (0,9% vs. 0,7%), oesophagitis (0,9% vs. 0,9%), dysfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenitis (0,2% vs. 0,1%), oesofagiale ulcus (0,2% vs. 0,2%)

Zelden: glossitis ($< 0,1\%$ vs. 0,1%), oesofagiale strictuur ($< 0,1\%$ vs. 0,0%)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: musculoskeletale pijn (2,1% vs. 1,9%)

Onderzoeken

Zelden: afwijkende leverfunctietesten*

* Geen relevante voorvallen van de fase III osteoporose studies; frequentie is gebaseerd op bijwerkingen/laboratorium/immuniteitsonderzoek bevindingen uit eerdere klinische studies.

Uit een éénjarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarbij natriumrisedronaat 35 mg wekelijks (n=485) en natriumrisedronaat 5 mg dagelijks (n=480) vergeleken werden blijkt dat de algehele veiligheids- en tolerantieprofielen vergelijkbaar zijn. De volgende bijkomende bijwerkingen die genoemd zijn door onderzoekers als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan het geneesmiddel (incidentie groter bij natriumrisedronaat 35 mg dan bij natriumrisedronaat 5 mg groep): gastro-intestinale aandoening (1,6% vs. 1,0%) en pijn (1,2% vs. 0,8%).

Laboratoriumbevindingen

Bij sommige patiënten zijn in het begin van de behandeling voorbijgaande, asymptomatische, lichte dalingen van de serumcalcium- en fosfaatspiegels waargenomen.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd nadat Actonel op de markt kwam (frequentie onbekend):

Oogaandoeningen

Iritis, uveïtis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Osteonecrose van de kaak

Huid en onderhuidaandoeningen

Overgevoeligheid en huidreacties, zoals angio-oedeem, uitslag, huidreacties met blaasvorming, waarvan sommige ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse leukocytoclastische vasculitis.

Haaruitval

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reactie

Lever- en galaandoeningen

Ernstige leveraandoeningen. In de meeste van de gemelde gevallen werden de patiënten tevens behandeld met andere producten waarvan bekend is dat het leveraandoeningen veroorzaakt.

Tijdens postmarketingervaring zijn de volgende reacties gemeld:

Zelden: atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

Zeer zelden: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

Bijwerkingen hieronder vermeld zijn geordend volgens orgaansysteem en frequentie zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

soms: hypercalciëmie en hypercalciurie.

Gastro-intestinale aandoeningen

Zelden: obstipatie, flatulentie, misselijkheid, buikpijn en diarree.

Huid en onderhuidaandoeningen:

Zelden: jeuk, uitslag en netelroos.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Natriumrisedronaat

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met natriumrisedronaat.

Na substantiële overdosering kan een daling van de serumcalciumspiegel worden verwacht. Bij sommige van deze patiënten zouden ook klachten en symptomen van hypocalciëmie kunnen optreden.

Melk of antacida die magnesium, calcium of aluminium bevatten, dienen te worden toegediend om natriumrisedronaat te binden en de absorptie van natriumrisedronaat te verminderen. In gevallen van substantiële overdosering kan maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

Overdosering kan leiden tot hypervitaminose, hypercalciurie of hypercalciëmie. Symptomen van hypercalciëmie kunnen zijn: anorexie, dorst, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, mentale stoornissen, polydipsie, polyurie, botpijn, nefrocalcinosis, nierstenen en in ernstige gevallen hartritmestoornissen. Extreme hypercalciëmie kan resulteren in coma en de dood. Aanhoudende hoge calcium spiegels kunnen leiden tot onherstelbare nierschade en calcificatie van weke delen.

Behandeling van hypercalciëmie

De behandeling met calcium moet gestopt worden. Behandeling met thiazide diuretica, lithium, vitamine A, vitamine D₃ en hartglycosiden moet ook worden gestopt. Bij patiënten met verminderd bewustzijn moet de maag worden leeggepompt. Rehydratatie en, afhankelijk van de ernst, geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroiden. Serum elektrolyten, nierfunctie en diurese moeten worden gemeten. In ernstige gevallen moeten ECG en centraal veneuze druk worden gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bisfosfonaten, combinatieverpakkingen.

ATC code: M05BB04

Natriumrisedronaat

Werking

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet en dat de botafbraak, veroorzaakt door osteoclasten, remt. De botomzetting vermindert terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.

Farmacodynamische effecten

Tijdens het preklinisch onderzoek werd voor natriumrisedronaat een potente anti-osteoclasten en botafbraakremmende activiteit aangetoond, waarbij de botmassa en de biomechanische skeletsterkte dosisafhankelijk toenamen. De activiteit van natriumrisedronaat werd bevestigd door metingen van biochemische markers van de botomzetting tijdens de farmacodynamische en de klinische studies. Daling van de biochemische markers van de botomzetting werd waargenomen binnen 1 maand na starten van de behandeling en was na 3-6 maanden maximaal. Na 12 maanden waren dalingen van biochemische botmarkers vergelijkbaar voor natriumrisedronaat 35 mg per week en natriumrisedronaat 5 mg per dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Een aantal risicofactoren wordt geassocieerd met postmenopauzale osteoporose zoals een lage botmassa, een lage botmineraaldensiteit (BMD), vroege menopauze, roken of hebben gerookt en een familiegeschiedenis van osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen neemt toe met het aantal risicofactoren.

Gebaseerd op effecten van de gemiddelde verandering in de BMD van de lumbale wervelkolom is aangetoond dat natriumrisedronaat 35 mg per week (n=485) equivalent is aan natriumrisedronaat 5 mg per dag (n=480) in een éénjarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

Het klinische programma met natriumrisedronaat dagelijks toegediend bestudeerde het effect van natriumrisedronaat op het risico van heup- en wervelfracturen en omvatte vroeg en laat postmenopauzale vrouwen, met of zonder fracturen. Doses van 2.5 mg en 5 mg werden bestudeerd en alle groepen - met inbegrip van de controlegroepen - kregen calcium en vitamine D (wanneer de 'baseline' waarden laag waren). De absolute en relatieve risico's voor nieuwe wervel- en heupfracturen werden door een 'time-to-first event' analyse bepaald.

- In twee placebo-gecontroleerde studies (n = 3661) werden vrouwen onder de 85 jaar met bestaande wervelfracturen geïncludeerd. Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verminderde het risico van nieuwe wervelfracturen vergeleken met de controlegroep. Bij vrouwen met respectievelijk ten minste twee dan wel ten minste één wervelfractuur, nam het relatieve risico af met respectievelijk 49 % en 41 % (incidentie van nieuwe wervelfracturen met natriumrisedronaat respectievelijk 18.1 % en 11.3 %, met placebo respectievelijk 29.0 % en 16.3 %). Het effect werd reeds gezien aan het einde van het eerste jaar van de behandeling. Voordelen werden ook aangetoond bij vrouwen met multiple fracturen bij aanvang van de behandeling. Ook verminderde natriumrisedronaat 5 mg, in vergelijking met de controlegroep, het jaarlijkse lengte verlies.
- In twee andere placebo-gecontroleerde studies werden postmenopauzale vrouwen geïncludeerd ouder dan 70 jaar met of zonder bestaande wervelfracturen. Vrouwen van 70-79 jaar werden geïncludeerd met een femurhals BMD T-score < - 3 SD (fabrikantennorm; d.w.z. - 2.5 SD wanneer National Health And Nutrition Examination Survey III wordt gebruikt) en tenminste één andere risicofactor. Vrouwen ≥ 80 jaar oud konden worden geïncludeerd op basis van één niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals BMD. Statistische significantie voor de effectiviteit van natriumrisedronaat versus placebo werd enkel bereikt na samenvoegen van beide behandelingsgroepen, 2.5 mg en 5 mg. De volgende resultaten zijn gebaseerd op een a posteriori analyse van subgroepen gedefinieerd volgens de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose :
 - In een subgroep van patiënten met femurhals BMD T score ≤ - 2.5 SD (NHANES III) en ten minste één bestaande wervelfractuur, verminderde natriumrisedronaat – gegeven gedurende 3 jaar – het risico van heupfracturen met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen met natriumrisedronaat in de gecombineerde 2.5 en 5 mg groepen 3.8%, met placebo 7.4 %).
 - Gegevens suggereren dat er een meer beperkte bescherming zou zijn bij hoogbejaarden (≥ 80 jaar). Dit zou te wijten kunnen zijn aan het stijgende belang van niet-skelet gerelateerde factoren met toenemen van de leeftijd, bij het ontstaan van heupfracturen.
 - In deze studies tonen gegevens – geanalyseerd als secundair eindpunt – een vermindering aan van het risico van nieuwe wervelfracturen bij patiënten met een lage femurhals BMD zonder bestaande wervelfracturen en bij patiënten met een lage femurhals BMD met of zonder bestaande wervelfracturen.
- Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verhoogde de BMD t.o.v. de controlegroep ter hoogte van de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en pols en de botdichtheid ter hoogte van de midden-schacht radius bleef behouden.
- Het remmend effect van natriumrisedronaat op de botomzettingssnelheid was na een jaar zonder behandeling volgend op 3 jaar behandeling met natriumrisedronaat 5 mg per dag, snel omkeerbaar.
- Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die 2 à 3 jaar natriumrisedronaat 5 mg per dag innamen, toonden de verwachte gematigde vermindering van de botomzetting. Bot, gevormd tijdens de behandeling met natriumrisedronaat, had een normale lamellaire structuur en was normaal gemineraliseerd. Deze gegevens, samen met de verminderde incidentie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, van osteoporotische fracturen ter hoogte van de wervels, lijken aan te geven dat er geen negatief effect is op de botkwaliteit.
- Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met matige tot ernstige maagdarmklachten, zowel in de natriumrisedronaat- als in de controlegroep, gaven géén aanwijzingen voor het ontstaan van aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum of oesofaguszweren, hoewel duodenitis in zeldzame gevallen werd waargenomen in de natriumrisedronaatgroep.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een studie over 3 jaar (een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, door placebo gecontroleerde, in parallel gehouden studie tijdens 1 jaar, gevolgd door 2 jaar met een open behandeling) bij pediatrische patiënten met milde tot matige osteogenesis imperfecta in de leeftijd van 4 tot 16 jaar. In deze studie kregen patiënten tussen 10 en 30 kg, dagelijks 2.5 mg risedronaat; en patiënten boven de 30 kg, dagelijks 5 mg risedronaat.

Na voltooiing van het eerste jaar van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, werd een statistisch significante verhoging van de BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond bij de risedronaat groep versus de placebo groep; desondanks werd een verhoogd aantal van minstens 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (aangetoond op een röntgenfoto) gevonden in de risedronaat groep versus placebo. Tijdens de dubbelblind periode van een jaar, was de percentage van patiënten die een klinische botbreuk rapporteerden 30.9% in de risedronaat groep, en 49.0% in de placebo groep. Tijdens de open behandeling periode van de studie - toen alle patiënten risedronaat kregen (tussen maand 12 en maand 36) - werden klinische botbreuken gerapporteerd door 65.3% van de patiënten die initieel placebo kregen en door 52.9% van de patiënten die initieel risedronaat kregen. Over het algemeen ondersteunen deze resultaten het gebruik van natriumrisedronaat bij pediatrische patiënten met milde tot matige osteogenesis imperfecta niet.

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

Orale inname van calcium supplementen bevorderen remineralisatie van het skelet indien er een calcium tekort aanwezig is. Vitamine D₃ verhoogt de intestinale absorptie van calcium.

Toediening van calcium en vitamine D₃ werken de verhoging van parathyroid hormoon (PTH) tegen dat wordt veroorzaakt door calcium deficiëntie hetgeen leidt tot verhoogde botresorptie.

Een klinische studie bij patiënten die in een instelling verbleven leidend aan een vitamine D tekort toonde aan dat een dagelijkse inname van 1000 mg calcium/880 IE colecalciferol bruisgranulaat gedurende 6 maanden de waarde van de 25-gehydroxyleerde metabooliet van vitamine D₃ normaliseerde en de secundaire hyperparathyroïdie verminderde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natriumrisedronaat

Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie van natriumrisedronaat relatief snel plaats (t_{\max} ~1 uur) en is de absorptie onafhankelijk van de dosis. In het onderzochte traject (in studies met een enkele dosis tussen 2,5 en 30 mg; in studies met meervoudige doses tussen 2,5 en 5 mg dagelijks en tot 50 mg dosis wekelijks). De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63 % en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume van natriumrisedronaat bij de mens bedraagt 6,3 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 24 %.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat natriumrisedronaat systemisch wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis natriumrisedronaat wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden en 85 % van een intraveneuze dosis wordt na 28 dagen in de urine teruggevonden. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring 122 ml/min. Het verschil in klaring kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan de adsorptie aan bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratie-tijd profiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

Bijzondere Populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Acetylsalicylzuur- en NSAID-gebruikers

Bij regelmatige inname van NSAID's of acetylsalicylzuur (3 dagen of meer per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal bij patiënten behandeld met natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten (zie rubriek 4.5).

Calciumcarbonaat

Absorptie

Het calciumzout binnen het bruisgranulaat wordt omgezet in calciumcitraat tijdens het oplossen. De hoeveelheid calciumcitraat geabsorbeerd via het maagdarmkanaal is ongeveer 30 tot 40% van de ingenomen dosis.

Distributie en biotransformatie

99% van het calcium in het lichaam is geconcentreerd in de harde structuur van de botten en tanden. De overige 1% zit in het intra- en extracellulaire vocht. Ongeveer 50% van de totale hoeveelheid calcium in het bloed bevindt zich in de fysiologisch actief geïoniseerde vorm, waarvan ongeveer 10% complexen vormt met citraten, fosfaten of andere anionen. De overige 40% vormt verbindingen met proteïnen, vooral albumine.

Eliminatie

Calcium wordt geëlimineerd via de feces, urine en zweet. De renale excretie hangt af van de glomerulaire filtratie en tubulaire reabsorptie van calcium.

Vitamine D₃

Absorptie

Vitamine D wordt gemakkelijk geabsorbeerd in de dunne darm.

Distributie en biotransformatie

Colecalciferol en zijn metaboliëten circuleren in het bloed gebonden aan een specifiek globuline. Colecalciferol wordt door hydroxylering in de lever omgevormd tot het actieve 25-hydroxycholecalciferol. Nadien wordt het in de nieren omgezet in 1,25 hydroxycholecalciferol. 1,25 hydroxycholecalciferol is als metaboliet verantwoordelijk voor het verhogen van de calcium absorptie. Vitamine D dat niet wordt gemetaboliseerd, wordt opgeslagen in vet- en spierweefsel.

Eliminatie

Vitamine D wordt uitgescheiden met de feces en urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumrisedronaat

In de toxicologische studies met natriumrisedronaat bij ratten en honden, werden dosisafhankelijke toxische effecten op de lever gezien, die zich voornamelijk uitten als verhoogde enzymwaarden met

histologische veranderingen in de ratten. De klinische betekenis hiervan is niet bekend. Toxiciteit op de testikels werd waargenomen bij ratten en honden na blootstelling aan hoeveelheden boven de humane therapeutische hoeveelheid. Dosis gerelateerd voorkomen van irritatie van de bovenste luchtwegen werd regelmatig vastgesteld bij knaagdieren. Soortgelijke effecten zijn vastgesteld met andere bisfosfonaten. Effecten op de lagere luchtwegen werden ook gezien bij knaagdieren na langere termijn studies, maar de klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. In reproductie toxiciteitsstudies vertoonden foetussen van behandelde vrouwelijke ratten veranderingen in de botvorming van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij drachtige ratten kwam hypocalciëmie en mortaliteit voor wanneer men de jongen geboren liet worden. Er is geen bewijs van teratogenese bij 3,2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, hoewel er slechts van een beperkt aantal konijnen gegevens beschikbaar zijn. Toxiciteit bij de moeder belette het testen van hogere doses. De studies betreffende genotoxiciteit en carcinogenese wijzen niet op specifieke risico's voor de mens.

Calciumcarbonaat/vitamine D₃

In onderzoeken bij dieren is teratogeniciteit waargenomen bij doseringen die veel hoger zijn dan het therapeutische bereik bij mensen (zie rubriek 4.6). Er is geen andere relevante informatie voor het veiligheidsonderzoek, dan wat reeds vermeld staat in andere delen van de SKP tekst.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Filmomhulde tablet

Tabletkern: Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling: Hypromellose
Macrogol
Hydroxypropylcellulose
Silica, colloïdaal watervrij
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Bruisgranulaat

Citroenzuur
Maleïnezuur,
Gluconolacton,
Maltodextrine
Natriumcyclamaat
Saccharinenatrium
Citroensmaak (bevat sorbitol)
Rijstzetmeel
Kaliumcarbonaat
All-rac-alfa-tocopherol
Gemodificeerd zetmeel
Sucrose
Natrium ascorbaat
Triglyceriden, middellange keten
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn geen speciale voorzorgen voor bewaring voor dit geneesmiddel vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel is verkrijgbaar als een combinatieverpakking die tabletten en sachets bevat.

De combinatieverpakking is verkrijgbaar in wekelijkse of maandelijkse eenheden.

Elke wekelijkse eenheid bevat:

- Doorzichtige PVC/aluminium blisterverpakkingen met 1 tablet.
- Zes sachets (gelamineerde aluminiumfolie) met bruisgranulaat.

Elke maandelijkse eenheid bevat:

Doorzichtige PVC/aluminium blisterverpakkingen met vier tabletten.

Vierentwintig sachets (gelamineerde aluminium papierfolie) met bruisgranulaat.

Verpakkingsformaten:

- 1 maandelijkse eenheid: 1x (4 filmomhulde tabletten + 24 sachets bruisgranulaat)
- 3 maandelijkse eenheden: 3x (4 filmomhulde tabletten + 24 sachets bruisgranulaat)
- 1 wekelijkse eenheid: 1x (1 filmomhulde tablet + 6 sachets bruisgranulaat)
- 2 wekelijkse eenheden: 2x (1 filmomhulde tablet + 6 sachets bruisgranulaat)
- 4 wekelijkse eenheden: 4x (1 filmomhulde tablet + 6 sachets bruisgranulaat)
- 3 x 4 wekelijkse eenheden: 12x (1 filmomhulde tablet + 6 sachets bruisgranulaat)
- 4 x 4 wekelijkse eenheden: 16x (1 filmomhulde tablet + 6 sachets bruisgranulaat)

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten voor het verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

BE304683

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

21 november 2007

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / GOEDKEURING VAN DE
TEKST**

05/2022 / 05/2022